

V. 11525  
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE - FACULTÉ DE MÉDECINE

---

LANE MEDICAL LIBRARY  
SAN FRANCISCO

# Contribution à l'étude de l'hyperplasie adénomateuse diffuse de la mamelle

---

THÈSE

PRÉPARÉE A L'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ  
DE STRASBOURG, SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR LOUIS GÉRY

ET

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN-MARIE GUYOT

Médecin diplômé de la Confédération suisse

---

1949

IMPRIMERIE C. RISOLD ET FILS  
LAUSANNE



# Contribution à l'étude de l'hyperplasie adénomateuse diffuse de la mamelle

---

THÈSE

PRÉPARÉE A L'INSTITUT D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'UNIVERSITÉ  
DE STRASBOURG, SOUS LA DIRECTION DU PROFESSEUR LOUIS GÉRY

ET

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE LAUSANNE  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN-MARIE GUYOT

Médecin diplômé de la Confédération suisse

---

1949

IMPRIMERIE C. RISOLD ET FILS  
LAUSANNE

# UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

---

## FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Le Conseil de la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de MM. les professeurs L. GÉRY (Strasbourg) et J.-L. NICOD, et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée :

*Contribution à l'étude de l'hyperplasie adénomateuse  
diffuse de la mamelle*

présentée par M. Jean-Marie GUYOT, pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, 28 septembre 1949.

*Le Doyen :*  
W. BOVEN

*A MES PARENTS*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153514\\_0051](https://archive.org/details/IA40153514_0051)

## INTRODUCTION

On ne saurait nier qu'il y ait souvent une certaine confusion dans le chapitre des lésions bénignes de la glande mammaire. Non point que celles-ci soient particulièrement nombreuses, ni difficiles à décrire. Mais leur *étiologie* obscure, leur *pathogénie* discutable semblent avoir contraint chaque auteur à créer une terminologie personnelle, seule capable à ses yeux de définir une nouvelle association de symptômes, un nouveau tableau histologique. De là, une abondance de termes qui compliquent la tâche des histologistes.

Notre dessein est de décrire une mastopathie qui n'est pas rare, mais qui nous paraît ne pas avoir été suffisamment individualisée jusqu'ici. Si elle a été confondue avec d'autres affections, ou négligée, c'est certainement, au moins en grande partie, à une *terminologie* imprécise qu'on le doit.

Nous verrons que l'*hyperplasie adénomateuse diffuse* se distingue sans aucun doute des hyperplasies de la « mastite chronique sclérokystique », comme, d'autre part, elle se différencie des néoplasies bénignes de la glande mammaire.

Une conception exacte des lésions est grandement facilitée si l'on s'astreint à une définition exacte et précise. Rappelons brièvement certaines des définitions de P. Masson.

Une *hyperplasie* est une surproduction cellulaire consistant en l'augmentation du nombre global des cellules, et comportant un accroissement des cellules génératrices.

Les *tumeurs* sont des déformations *localisées* dues à une augmentation locale de volume, déterminée elle-même par une augmentation anormale de cellules qui se sont toutes multipliées sur place.

Les *tumeurs hyperplasiques* sont des masses cellulaires édifiées par des multiplications hors de rapport avec les réparations à effectuer (hyperplasie), déformant la région (tumeur). Elles naissent de la transformation d'une *région* par transformation progressive du voisinage : par conséquent elles sont et restent *diffuses*, et ne s'encapsulent jamais. Elles sont constituées de cellules typiques, qui gardent les caractères principaux des cellules dont elles dérivent. En d'autres termes, ce sont des hyperplasies, mais exagérées et devenues assez considérables pour constituer des déformations locales, méritant d'être appelées tumeurs.

Pour créer un *néoplasme*, «une cellule fertile quelconque peut acquérir et transmettre à un contingent toujours accru de ses descendantes la propriété de se multiplier sans l'incitation d'une irritation étrangère apparente». «Cette fertilité appartient en propre à la cellule, et se distingue de la fertilité hyperplasique par son autonomie».

Les *néoplasmes bénins* sont caractérisés par leur accroissement purement et indéfiniment local ; ils ont des limites extrêmement précises (capsule), et ne font que refouler et comprimer les tissus environnants.

\*  
\*   \*

Sous le nom d'*hyperplasie adénomateuse diffuse*, nous décrivons ici une lésion mammaire qui frappe par son aspect histologique régulier, absolument *monomorphe*. Caractérisée essentiellement par l'hyperplasie, tubulaire surtout, de ses éléments épithéliaux, par la croissance anormale de ses éléments conjonctifs, elle ressemble à l'*adénofibrome tubuleux*, mais elle s'en distingue absolument par ses limites *toujours diffuses*, son incapacité totale à s'encapsuler.

\*  
\*   \*

A la simplicité de sa structure, s'oppose la diversité de ses *manifestations cliniques*. L'hyperplasie adénomateuse diffuse se rencontre à tout âge, et dans les deux sexes. Elle peut atteindre la glande mammaire dans sa totalité, ou, au contraire, parfois rester parcellaire. C'est pourquoi de nombreux auteurs l'ont décrite, sous diverses appellations, en traitant de l'une ou de l'autre de ses formes cliniques. Aussi notre but essentiel, dans ce travail, est-il de montrer que, chaque fois, il s'agit de *la même lésion*.

Elle apparaît sous trois formes principales qui sont : dans le sexe féminin, l'hypertrophie mammaire essentielle de la jeune fille ; chez l'homme et le garçon, la gynécomastie ; enfin, la forme parcellaire, beaucoup moins importante, moins fréquente, et que nous n'avons constatée que chez la femme.

\*  
\* \* \*

Notre premier chapitre comportera un court résumé des formes cliniques et de l'évolution.

Un deuxième chapitre sera consacré à la description microscopique de la lésion elle-même.

Dans un troisième chapitre nous tenterons d'interpréter l'affection et d'en fournir la signification, en confrontant notre point de vue aux opinions des divers auteurs.

## CHAPITRE I

### FORMES CLINIQUES

#### A. Hypertrophie mammaire essentielle de la jeune fille.

Caubet, Brugeas (1), Goumot (6), Bender (32) — pour ne citer que des auteurs français — ont donné de cette affection une description clinique très complète.

Nous nous bornerons à en résumer les grandes lignes.

Appelée également « hypertrophie idiopathique diffuse », « macromastie », « tumeur éléphantiasique », « mastite diffuse hypertrophique », cette affection est caractérisée par une « augmentation régulière de tous les constituants de la glande, sans modification de leur forme, ni de leur structure macroscopique » (Schüssler).

*Bilatérale* le plus souvent, elle n'est généralement pas symétrique : l'augmentation de volume prédomine en général d'un côté ou de l'autre ; de plus, l'hypertrophie ne débute pas en même temps de l'un et de l'autre côté. On a signalé pourtant quelques cas où elle est restée unilatérale (gauche surtout) durant de nombreuses années.

L'hypertrophie franchement pathologique est *rare*. Brugeas (1) en signale 224 cas publiés, en 1928. Goumot (6) estime cependant sa fréquence à un cas sur 15000 individus — chiffre fortement exagéré à notre avis, et comprenant un grand nombre de grosses mamelles saines.

Apparaissant, de façon *insidieuse*, au moment de la puberté, elle se développe peu à peu, lentement, progressivement, ou par poussées successives : elle ne régresse jamais. D'ordinaire, ce n'est que l'une des mamelles qui s'hypertrophie, au début. Puis, bien vite, en quelques mois, un ou deux

ans tout au plus, l'affection atteint également l'autre mamelle. Cette *évolution*, lente, — la plus fréquente — peut s'accélérer parfois, soudainement, en particulier sous l'influence d'une grossesse. On a même signalé des cas foudroyants, où, en une nuit (?), le gigantisme mammaire était réalisé (Durstun). Les formes rapides sont parfois douloureuses.

On a décrit un ou deux cas d'hypertrophie mammaire chez des *enfants* : il semble qu'il s'agisse plutôt d'anomalies sexuelles, en relation avec une puberté précoce. L'âge de son apparition la plus fréquente semble, en effet, lié aux *ménarques* : les premières règles s'installent peu avant, ou peu après le début de l'hypertrophie, de façon très irrégulière d'ailleurs, et les cliniciens soulignent les dérèglements menstruels de leurs patientes.

L'hypertrophie mammaire se voit aussi, au contraire, chez la femme adulte : mais c'est une affection rarissime ; 3 cas ont été publiés, chez des patientes qui n'avaient jamais été enceintes, et dont la plus âgée avait 42 ans.

Un *examen clinique* ne permettra de constater, au début de l'affection, qu'une augmentation du volume de la glande, sans aucune modification tissulaire apparente. Peu à peu, cependant, la mamelle s'étire, se pédiculise, pour atteindre dans certains cas une longueur (108 cm.) et un volume (30 kg.) considérables. La peau alors devient rosée, lisse, tendue ; elle prend parfois l'aspect de pelure d'orange. Une circulation collatérale apparaît, accompagnée de fourmillements, de picotements qui troublent la malade, surtout au moment des règles. La palpation permet de reconnaître le corps glandulaire, arrondi, dans la partie inférieure de la mamelle. Sa consistance ferme révèle des lobes régulièrement distribués.

Des *complications* locales peuvent survenir : galactocèle, abcès, gangrène, érysipèle. Le gigantisme mammaire peut provoquer une cyphose dorsale, une lordose ; elle rend parfois la marche pénible, contraint même la patiente à garder le lit. Mais l'*état général* paraît également — et très fréquemment — altéré. L'asthénie, l'anorexie s'installent, favorisant l'éclosion de maladies intercurrentes. Plusieurs malades ont succombé, autrefois, de cachexie progressive. C'est pourquoi, malgré la bénignité réelle de cette affection, Bender, se plaçant uniquement au point de vue clinique, la considère comme une « tumeur maligne ».

Le diagnostic ne présente, en général, aucune difficulté. Parfois son développement rapide l'a fait prendre pour un *sarcome*.

Signalons enfin une affection très voisine de celle qui nous occupe : l'*hypertrophie de la grosseesse*, qui s'en distingue cependant facilement par son apparition brusque, à croissance rapide, toujours au cours d'une grossesse, et par sa *disparition spontanée, progressive, après les couches*.

## B. Gynécomastie

Sous ce terme, on entend une « hypertrophie *durable* de l'une ou des deux glandes mammaires de l'homme » (Schultz).

Cette définition permet de l'isoler des « *fausses gynécomasties* » : celle des adolescents, très fréquente, qui régresse à la fin de la puberté ; celle aussi que simule simplement une surcharge graisseuse du pannicule adipeux du sein.

La *gynécomastie vraie* passe pour une affection assez rare, survenant chez l'homme à tout âge, et même chez le vieillard. En examinant des recrues, Kriss en constate un cas pour 13000 individus. Il semble cependant que sa fréquence ait augmenté, récemment : aux 31 cas examinés en 15 ans (1929 à fin 1944) à l'Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Strasbourg, s'ajoutent, durant ces 4 dernières années (1945 à 1948) seulement, 45 nouveaux cas.

Elle peut être bilatérale, mais on en signale de très nombreux cas purement unilatéraux (Kriss : 33 %). Elle semble alors atteindre surtout la mamelle *gauche* [72 % des cas selon Maranon (95)].

Son *apparition* est insidieuse, et ne s'accompagne d'aucun symptôme particulier. Très discrète parfois, elle atteint le plus souvent, en quelques mois, un volume analogue à celui de la glande féminine.

*Cliniquement*, on constate une simple augmentation de volume de la glande, dont on palpe aisément les lobes, fermes, élastiques. La peau qui la recouvre ne révèle aucun symptôme particulier.

Exceptionnellement, la gynécomastie peut s'accompagner d'infection localisée, soit glandulaire, soit superficielle. On ne signale aucune complication clinique de cette affection, essentiellement bénigne, dont le *diagnostic* est aisé. Tout au plus peut-elle nécessiter, parfois, si l'hypertrophie est unilatérale, une biopsie pour écarter la possibilité d'une tumeur néoplasique.

### C. Forme parcellaire de l'hyperplasie adénomateuse diffuse

Cette forme n'a pas d'expression clinique ; elle n'est qu'une trouvaille, histologique, d'examen.

Notre étude montre que cette affection semble ne se rencontrer *que chez la femme*. Des 19 cas dont nous disposons, nous ne connaissons que le *diagnostic* présumé du clinicien, ainsi que l'*âge* auquel la biopsie a été effectuée.

Deux fois le clinicien suspecte une mastite chronique sclérokystique ; six fois un *adénome*, et onze fois une « tumeur » indéterminée, — qu'il s'agisse d'« épaissement », de « nodosité douloureuse », d'« induration » ou de « suspicion de cancer ».

Quant à l'âge des patientes, il est trois fois seulement au-dessous de 25 ans, et onze fois entre 32 et 48 ans.

En admettant que le « pseudoadénome » de Prym (56) (voir p. 15) soit également une hyperplasie adénomateuse parcellaire, nous conclurons prudemment que cette affection se manifeste, cliniquement, comme une tuméfaction localisée, apparaissant chez la femme au cours de sa maturité sexuelle.

## CHAPITRE II

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

#### A. Historique

##### 1) Hypertrophie mammaire essentielle de la jeune fille

Les descriptions histologiques de cette affection sont nombreuses, mais très souvent incomplètes. Surtout, nous nous heurtons à une terminologie peu précise.

Huston, en 1834, décrit le premier « *une structure régulière, dont la seule anomalie consiste dans ses proportions gigantesques* ». Pour Goodmann, Schüssler, Erdheim, Gaines (39), Delbet (4), Redon (57), Schmincke, il s'agit simplement d'une *hypergenèse*, d'un *gigantisme* de la glande mammaire. Caubet résume cette opinion en ces termes : « hyperplasie pure, épithéliale et conjonctive, avec néoformation de tubes glandulaires normaux ».

Certains sont frappés surtout par l'*hyperplasie conjonctive*, qui leur paraît l'emporter sur l'hyperplasie épithéliale [Blond, Kirchelhayn (45)].

D'autres, au contraire, insistent sur la richesse de la *division canaliculaire*, se terminant par des bourgeons pleins, sans alvéoles [Schulz, Kirschheim, Blond, Leveuf (48)].

Dietrich et Frangenheim (5), dans une étude fort approfondie, insistent les premiers sur les *caractères spécifiques du tissu conjonctif péricanaliculaire*, dans cette affection : « riche en cellules, ce qui correspond à sa croissance plus rapide, et à la moindre maturation de ses fibres ». Ils repoussent l'opinion soutenue à l'époque par Kirschheim, Delbet (4), selon laquelle ce tissu serait le siège d'une inflammation. Pour Dietrich — comme pour Terbrüggen (59) — les lymphocytes que l'on retrouve autour des canaux hyperplasiés ne sont qu'une caractéristique de la croissance très active du tissu conjonctif, à cet endroit.

Récemment, Goumot (7), dans sa thèse, et Bender (32) donnent de l'affection une excellente description histologique, qui concorde entièrement avec nos propres constatations. La lésion consiste en une masse de conjonctif exubérant, en partie « jeune », en partie fibreux, entourant des formations uniquement tubulaires, ramifiées à l'extrême, dont l'épithélium montre, par place, certains signes de bourgeonnement intracanaliculaire.

Citons encore le travail de Menegaux (10), qui, d'une façon très artificielle, à notre avis, distingue diverses formes histologiques d'hyperplasie : *la première, épithéliale*, serait « typique » si tous les constituants subissaient le même degré de transformation exubérante — « atypique », si seuls les canaux se multipliaient ; *la seconde, conjonctive*, se caractériserait par une hyperplasie « œdémateuse » du tissu de soutien ; enfin, il signale une troisième possibilité, très rare, où la lésion serait constituée par « une série de noyaux fibroadénomateux » au sein d'une hypertrophie adipeuse.

\*  
\*   \*  
\*

Mais, à ce premier groupe d'auteurs, qui considèrent tous l'hypertrophie mammaire de la jeune fille comme un phénomène *purement hyperplasique* (« gigantisme localisé », « malformation évolutive », « dysgénésie épithélioconjonctive »), s'oppose un second groupe d'auteurs, qui classent cette affection au nombre des *véritables tumeurs* de la glande mammaire.

Virchow parle de « tumeur éléphantiasique », Labbé (10) de néoplasie conjonctivale, Labarraque, Kirschheim, Foges emploient le terme de « *fibrome diffus* ». Parmi les auteurs plus récents, Brugeas (1), Routier, Tourneux (60) sont également partisans de cette théorie tumorale.

Enfin, Lecène (8), plus éclectique, distingue deux formes histologiques de l'affection : il peut s'agir : soit d'une « *hypermastie* », caractérisée par l'augmentation régulière de tous les composants de la glande mammaire ; soit d'un *adénofibrome diffus*, à prédominance conjonctive, « où la constitution tissulaire est « déséquilibrée » par la multiplication presque exclusive des éléments excréteurs de la glande ».

## 2) Gynécomastie

Ici également, nous retrouvons, dans la description histologique de cette affection, deux clans opposés, qui considèrent la lésion, les uns comme une *simple hyperplasie* épithélio-conjonctivale, les autres comme une formation *tumorale*.

Les descriptions les plus anciennes cherchent à prouver l'identité de structure de la gynécomastie avec celle de la glande mammaire normale de la jeune fille [Adler, Binet (67), Nobécourt (52), Kamnicker (87), Toro, Gruber, Schneller, Tobler, Ingleby, Schmidt, Stieda]. Ces auteurs décrivent une lésion caractérisée par une très forte croissance du tissu conjonctif, et par une croissance un peu moindre du tissu glandulaire, qui reste à l'état « tubulaire » uniquement, sans formation d'alvéoles glandulaires. Bitny-Schliachto et Herzenberg sont pourtant frappés par l'aspect particulier du tissu conjonctif péricanaliculaire.

Mais c'est Erdheim qui décrit le mieux les caractères spécifiques de ce tissu conjonctif. C'est pourquoi il parle de *ressemblance*, et non d'identité, avec la glande mammaire féminine. Il décrit également fort exactement l'hyperplasie canaliculaire de l'affection, ainsi que la prolifération « en guirlandes » du revêtement de ses canaux.

Cependant Erdheim signale un fait que nous n'avons pas eu l'occasion de décrire. Dans certains cas — très rares, il est vrai — cet auteur assure avoir découvert, au sein de la lésion, de véritables alvéoles, typiques. Rufanoff, Haerel, Herzenberg, Küttner, Zilocchi, Raleigh et Goodmann (81) ont fait la même constatation. Nous ne saurions la passer sous silence, car, en complétant notre description personnelle, elle montre bien l'unité de la lésion qui peut donc se manifester chez l'homme sous une forme absolument identique à celle de la femme.

Citons encore la théorie d'Andrews, selon lequell la gynécomastie serait une simple *mastite chronique*, au sens purement inflammatoire — une « surproduction con'jonctive... causée par réaction à une infection chronique » ; cette théorie est repousée par tous les auteurs modernes.

\*  
\*  
\*

Un second groupe d'histologistes considère la gynécomastie comme une *tumeur bénigne* de la mamelle de l'homme.

Herrenschmidt (85) la baptise « adénofibrome annulaire péricanaliculaire » ou plus simplement *galactofibrome*. Pour ce diagnostic, il se base sur l'aspect du conjonctif « spécial » qui entoure les galactophores : ses fibres, très ténues, n'ont pas le caractère collagène ; elles restent pâles avec la coloration au safran.

Speese (116) et Gangitano (77), décrivant des cas semblables, admettent qu'il s'agit d'une *néoplasie véritable* : — le premier, à cause de sa croissance lente et progressive, et de

son encapsulation (?) possible dans certains cas — le second, à cause de l'âge élevé de ses deux patients.

Mais Herrenchmidt, lui, hésite : il conclut qu'il s'agit plutôt de simples hyperplasies épithéliales et conjonctives ; mais il ne change pas son diagnostic pour autant. Takahata (120), enfin, parle de « *prétendus* fibroadénomes », dont l'absence de limites précises lui prouve qu'il ne s'agit pas de véritables tumeurs.

Auger (64), en 1946, expose d'une façon très claire une conception qui concorde avec la nôtre. Il décrit 56 cas de « *tumeurs hyperplasiques bénignes* » de la glande mammaire masculine, en employant la terminologie de Masson. Il caractérise la lésion par « une hyperplasie marquée du tissu conjonctif, qui est orienté autour de canaux galactophores modérément hyperplasiques et allongés ». Auger repousse la théorie néoplasique de l'affection, « trop diffuse, trop irrégulièrement limitée ». Pourquoi, cependant, ne parle-t-il pas de gynécomastie, au point de vue clinique ? Selon lui, il s'agit d'une simple question de degré d'hypertrophie, trop peu considérable, dans ses cas personnels, pour mériter ce nom.

### 3) Hyperplasie adénomateuse diffuse parcellaire

En étudiant la littérature, nous n'avons retrouvé qu'une seule description histologique qui puisse correspondre à la forme *parcellaire* de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

Sous le nom de « *pseudoadénome* », Prym (56) décrit en effet certaines formations « tumorales », petites, mal délimitées, découvertes le plus souvent par hasard au milieu de lésions polymorphes de la glande mammaire féminine. Il s'agit de « *modifications diffuses, rappelant les adénomes péricanaliculaires* ». Elles s'en distinguent, à son avis, par divers caractères : elles semblent, d'abord, en relation canaliculaire avec le reste de la glande ; leur aspect est plus polymorphe, moins « unitaire » que celui de l'adénome véritable ; leurs *limites restent diffuses* ; enfin, on trouve en leur sein des îlots adipeux, absents dans les néoplasmes. Prym souligne la *richesse* de ces « pseudoadénomes » en *canalicules*, qu'il oppose à leur pauvreté en alvéoles. Il explique la formation de ces « *îlots adénomateux* » par un processus de forte croissance épithéliale, uniquement tubulaire, accompagnée d'une croissance tout aussi forte de tissu conjonctif péricanaliculaire. Aussi donne-t-il à ce processus le nom de « *umschriebene adenomähnliche Hyperplasie* », qui *correspond exactement à notre terminologie* : Hyperplasie adénomateuse parcellaire. Malheureusement cette appellation lui pa-

rait trop compliquée ; il lui préfère le terme de « pseudo-adénome », fort peu adéquat à notre avis.

Plusieurs auteurs ont confirmé, depuis lors, les observations de Prym. En particulier Junge (44) et Kuckens (46), qui ont retrouvé ces formations adénomateuses au sein de certaines mamelles atteintes de mastite chronique sclérokystique.

## **B. Rappel de l'histogenèse de la glande mammaire**

Avant d'aborder, en détail, la structure de l'hyperplasie adénomateuse diffuse, il nous semble nécessaire de rappeler, sommairement, l'organogenèse de la mamelle.

Un bourgeon latéropectoral, situé sur la « crête mammaire », constitue le premier stade de ce développement. Ce bourgeon, d'une part, forme le mamelon ; d'autre part, il se ramifie dans la profondeur, en émettant une vingtaine de prolongements épithéliaux solides, qui se canalisent par la suite, et se terminent chacun par un bourgeon creux.

Durant l'enfance, cette structure ne subit guère de modifications.

Mais avec la *puberté* féminine, la glande mammaire, sous l'influence de la première ovulation, subit une poussée de croissance rapide ; les canaux s'allongent et se ramifient ; à leur extrémité, ainsi qu'à leur surface, se développent de petits bourgeons épithéliaux, qui vont donner chacun naissance, petit à petit, à un alvéole. Ceux-ci, disposés en grappe -- ou lobules -- sont enrobés de tissu conjonctif ; quelques amas adipeux les séparent. Les lobules appartenant à un même canal excréteur sont groupés en lobes, eux-mêmes séparés les uns des autres par une trame conjonctive plus dense que celle qui entoure les lobules.

La glande parvenue à maturité présente la structure suivante :

Les *galactophores* comportent une assise interne, dont les cellules, prismatiques, sont légèrement basophiles ; leur membrane apicale bombe dans la lumière, aux limites festonnées. Cette assise repose sur une ou deux couches de cellules claires, cubiques, contenant des myofibrilles qui entourent le conduit, ainsi formé, d'une assise continue.

Les *alvéoles* sont formés d'une assise, interne, de cellules pyramidales, en « quartier d'orange », légèrement basophiles ; cette assise repose sur une couche discontinue de cellules myo-épithéliales.

Le tissu conjonctif croît également en volume au moment de la puberté. On en distingue deux formes : un tissu « manteau », lâche, riche en noyaux, à fibres minces, situé immédiatement autour des ramifications glandulaires. Et un tissu fibreux, assez dense, pauvre en noyaux, contenant des amas de vésicules adipeuses — qui constitue la véritable trame de soutien de la mamelle.

\*  
\*   \*  
\*

La glande mammaire ainsi développée, dite « au repos », subit l'influence des *cycles œstaux*. Ceux-ci provoquent un perpétuel remaniement de la structure glandulaire. Durant les 2 à 3 semaines qui précèdent la menstruation, la glande prolifère : les lobules s'agrandissent, leurs lumières s'élargissent et le « tissu manteau » prend une texture très lâche. Avec le début des règles commence une période de régression : les cellules épithéliales se resserrent autour d'une lumière étroite ; la membrane basale s'épaissit, et le tissu conjonctif intralobulaire se distingue mal du conjonctif de soutien. Puis, après un intervalle assez court, la glande subit une nouvelle poussée.

\*  
\*   \*

La glande mammaire est donc sujette, durant toute la vie sexuelle de la femme, à une véritable « organogenèse à répétition ».

Nous exposerons dans le troisième chapitre (p. 28) quels sont les « moteurs » probables de cette organogenèse et de ses perpétuels remaniements.

## C. Etude histologique personnelle

### 1) Cas observés

#### a) *Hyperplasie adénomateuse diffuse généralisée*

Nous disposons de *deux cas* seulement d'*hypertrophie mammaire essentielle de la jeune fille*. Le premier, typique, concerne une fillette de 13 ans, dont l'histoire clinique a déjà été exposée par Montant (in *Mémoires de l'Acad. de Chir.*, t. 69, 1943, p. 307). Le second, une fillette indigène de la province de Constantine, de 13 ans également, dont l'hypertrophie unilatérale avait été baptisée « sarcome » lors de l'opération.

\*  
\*   \*

En revanche, nous décrivons ici une lésion commune à 75 prélèvements, opérés par autant de médecins, sur la glande *masculine*, et envoyés, au cours des 20 dernières années, à l'Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg. Nous ne disposons pas de l'observation clinique, même sommaire, de ces affections. Les descriptions macroscopiques des fragments reçus nous font également défaut.

L'âge de nos patients nous permet de former, de façon très arbitraire, deux groupes de cas : le premier comprend 28 prélèvements, opérés chez des patients de 9 à 35 ans (âge moyen 22 ans); le second, 32 prélèvements chez des patients de 40 à 77 ans (âge moyen 59 ans). Un autre mode de classification nous fait constater que 43 % de nos patients sont âgés de moins de 30 ans, tandis que 30 % ont plus de 40 ans.

Le *diagnostic* de gynécomastie a été posé 12 fois seulement; 10 fois le clinicien parle de « mastite chronique » ou « subaiguë »; 41 cas enfin sont considérés comme « tumeur » — tuméfaction, grosseur, induration, adénofibrome, cancer.

24 cliniciens ont précisé *de quel côté* siégeait la lésion; une seule fois bilatérale, elle semble manifester une prédilection pour la mamelle *gauche* : 17 cas, contre 6 seulement à droite. Nous nous bornons ici à constater cette curieuse asymétrie, dont nous reparlerons plus loin (chap. III, p. 36).

### *b) Hyperplasie adénomateuse diffuse parcellaire*

Nous en avons retrouvé 19 cas dans les archives de l'Institut de Strasbourg.

Nous connaissons l'âge de 14 de ces patientes. 3 fois le prélèvement a été effectué entre 12 et 25 ans; 11 fois, entre 32 et 48 ans. L'âge moyen de chacun de ces groupes correspond : le premier, au début (17 ans), le second à la fin (39 ans) de la maturité sexuelle de la femme.

Quant au *diagnostic*, le clinicien suspecte deux fois une mastite chronique sclérokystique, six fois un adénome, et 11 fois une « tumeur », sans préciser.

### **2) Aspect général**

Examinons d'abord une coupe prélevée en *plein centre* de l'un de nos cas d'hyperplasie généralisée.

A l'œil nu, nous distinguons une plage de tissu uniforme, orange, semé d'un très grand nombre de petites formations bleuâtres, tubulaires.

Un faible grossissement microscopique nous révèle les caractères principaux de la lésion :

Elle est constituée, d'abord, par un nombre considérable de tubes épithéliaux, ramifiés à l'infini. Plus rien ne permet de reconnaître la disposition régulière des canaux de la glande normale ; nous ne retrouvons *plus aucune systématisation lobulaire*, à partir d'un galactophore principal, *plus aucune lobulation*, en grappe, des canaux de petite taille. Les tubes épithéliaux ont subi une prolifération totalement *désordonnée*.

D'autre part, la prolifération de ces tubes est accompagnée par une *prolifération conjonctive*, tout aussi abondante, qui produit autour de chacun d'eux une *gaine*, épaisse, mais assez lâche ; ces gaines sont reliées entre elles par un tissu conjonctif plus fibreux, qui confère à l'ensemble de la lésion son aspect homogène.

Enfin, nous constatons l'absence de tissu adipeux, totale, au moins au centre de la lésion.

\*  
\*      \*

Si ces caractères peuvent faire confondre, à première vue, l'hyperplasie adénomateuse avec l'adénofibrome tubuleux, l'étude des *limites de l'affection* écarte toute méprise.

Prenons une coupe prélevée à la *périphérie* de la lésion : à l'œil nu, nous distinguons déjà l'*absence* de toute « capsule » fibreuse, *de toute limite tranchée* entre la plage d'hyperplasie et les tissus où elle se développe.

Le microscope nous montre que la prolifération tubulaire s'arrête progressivement : ses *ramifications, moins nombreuses*, s'éloignent les unes des autres. Leurs manchons conjonctifs, plus minces, sont peu à peu séparés par des prolongements du tissu adipeux qui s'étend, normal, au-delà de la lésion. Nulle part, nous ne trouvons aucun signe de « compression », ou de refoulement des tissus environnants. La *transition* entre la plage d'hyperplasie et l'« atmosphère » périglandulaire est donc absolument *progressive*. L'hyperplasie reste *toujours diffuse*.

Signalons encore que la lésion reste toujours séparée du revêtement cutané et de la musculature thoracique par une bande de tissu adipeux normal.

\*  
\*      \*

Quant à la *forme parcellaire* de l'hyperplasie adénomateuse diffuse, elle est constituée par des plages, peu étendues, ovalaires ou allongées, dont les caractères sont ceux-là mêmes que nous venons de décrire.

Précisons cependant ses *rapports* avec le reste de la glande mammaire. On la rencontre souvent au milieu d'un lobe glandulaire sain, dont elle ne trouble que localement la disposition lobulaire régulière.

Mais nous l'avons également rencontrée dans une mamelle atteinte de *mastite chronique sclérokystique*. Les deux sortes de lésions coexistent alors, sans que l'on note *aucune relation entre elles*. Leurs caractères distinctifs restent bien tranchés. L'homogénéité de l'hyperplasie adénomateuse s'oppose, de façon manifeste, au grand polymorphisme des diverses manifestations de la mastite chronique dont nous rappellerons les principales : sclérose plus dense ; grande variété de dimension des tubes épithéliaux, souvent kystiques ; atrophies, métaplasies, et hyperplasies diverses de leur revêtement épithélial ; manifestations inflammatoires éventuelles, enfin.

Ces caractères généraux maintenant fixés, passons à une étude plus approfondie des divers constituants de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

### 3) Tissu épithélial

Sa prolifération considérable, sous forme de *tubes ramifiés à l'extrême*, constitue à notre avis le *phénomène principal* de l'hyperplasie adénomateuse diffuse, dont il explique, à lui seul, le mode de développement.

Sur l'ensemble de chaque coupe, la *répartition* de ces ramifications tubulaires reste toujours *très régulière* ; leur arborisation semble s'être opérée sans heurts, partout de façon identique ; la croissance du tissu conjonctif, qui prolifère en même temps qu'elles, en les engainant individuellement, tend à les écarter les unes des autres : d'où il résulte qu'elles peuvent être assez clairsemées, bien qu'elles soient nombreuses.

En quelques endroits de la périphérie, cependant — et chez la femme uniquement — certains tubes en voie de ramification rapide forment de *petits groupes* qui rappellent, de loin, les lobules de la glande normale. Puis, la prolifération se complétant, l'uniformité s'établit.

*Dirigés dans tous les sens*, ces tubes épithéliaux, de calibre assez uniforme sur chaque coupe, présentent sur la tranche de section les formes les plus capricieuses. Mais *nulle part* ils ne forment de kyste : cette absence de formations kystiques est certainement un caractère important de la lésion.

Notons encore que cette prolifération tubulaire, chez l'homme, semble, en général, un peu *moins abondante* que chez la femme.

Quant au *revêtement épithélial* de ces tubes, il est du type *galactophore pur* : une couche interne de cellules cylindriques, basophiles, repose sur une ou deux assises de cellules cubiques, claires, légèrement acidophiles. Cerclant cet édifice, une mince couche de myofibrilles sépare les cellules épithéliales de leur assise hyaline : la basale.

Structure typique, donc ; mais en plusieurs endroits, ce revêtement est le siège d'une *hyperplasie intracaniculaire*. Les cellules cylindriques, tassées les unes contre les autres, s'allongent, se superposent même, et forment par places des plissements, des pseudopapilles (dépourvues de stroma conjonctif) à l'intérieur des tubes glandulaires. D'où l'aspect souvent festonné, « en guirlandes », de leur lumière. C'est à cette même prolifération que l'on peut attribuer la *légère dilatation* de certains de ces canaux ; le contour festonné, à épithélium haut, de la figure ainsi formée, la différencie du kyste de la mastite chronique sclérokystique, à contour circulaire et épithélium aplati. Signalons enfin quelques cas où le *revêtement myoépithélial* de quelques canaux semble, lui aussi, *hyperplasié*.

\*  
\*   \*  
\*

Comment se *terminent* ces tubes épithéliaux ? La plupart, en cul-de-sac, sont *borgnes*.

Mais, *chez la femme*, dans un tiers environ de nos cas, nous avons constaté, à l'extrémité de quelques canaux, un net *renflement alvéolaire*. Ces alvéoles sont rares, *dispersés*. En tout cas, ils ne sont jamais disposés en lobules.

Parfois, leur revêtement est typique : la lumière, étroite, est bordée par une couche de cellules pyramidales, à chromatinité indécise ; cette couche est entourée elle-même par quelques cellules myoépithéliales, que borde une basale peu distincte.

Mais la majorité de ces alvéoles, *plus volumineux* que ceux de la glande normale, sont bordés par une couche de cellules nettement cylindriques, basophiles, dont la membrane apicale bombe un peu dans la lumière alvéolaire.

\*  
\*   \*

Pour terminer, notons que nous n'avons jamais observé de signes quelconques de sécrétion épithéliale, dans les glandes hyperplasiées. Tout au plus avons-nous rencontré, parfois, de rares débris épithéliaux desquamés dans les lumières canaliculaires,

#### 4) Tissu conjonctif

Sa prolifération *va de pair* avec la prolifération des tubes glandulaires ; ces tissus s'adaptent l'un à l'autre, harmonieusement, tout en restant distincts, séparés par une basale.

Sans que l'on puisse attribuer à l'un de ces tissus une véritable suprématie sur l'autre, il nous semble pourtant que le *tissu conjonctif*, dans sa croissance, *suit le développement du tissu épithélial*. Ce dernier semble jouer un rôle *directeur* dans l'organogenèse de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

En effet, dans les cas où la croissance épithéliale est *lente*, nous voyons le tissu conjonctif enchâsser chaque tube épithélial d'un *manchon individuel*, formé de fibres minces ; ces manchons sont réunis par un tissu conjonctif plus mûr, aux fibres épaisses, parfois sclérosées.

Au contraire, si la ramification tubulaire s'effectue *plus* rapidement, plusieurs tubes néoformés sont entourés d'un *manchon commun*, qui n'a pas le temps de se diviser.

Enfin, dans les cas d'hyperplasie *très rapide*, tous les tubes néoformés baignent dans une « atmosphère » conjonctive jeune, non individualisée en manchons péricanaliculaires.

\*  
\*

Ce *tissu conjonctif jeune*, particulièrement homogène, est constitué par des fibres très minces, pâles, rangées en faisceaux ondulants, qui forment le plus souvent des cercles concentriques autour des tubes épithéliaux. Entre ces faisceaux sont disposées de nombreuses *cellules rameuses*, claires, dont le noyau, fortement coloré par les substances basiques, est allongé en fuseau dans le sens des fibres qui l'entourent. Signalons également la présence de quelques lymphocytes.

A mesure que l'on s'éloigne de la limite épithéliale, le tissu conjonctif *se différencie* ; toujours plus pauvre en cellules rameuses, ses fibres s'épaississent progressivement ; leurs faisceaux se croisent dans toutes les directions ; elles se colorent nettement au safran ; parfois même, elles s'hyalinisent ; nous avons également constaté quelques plages de sclérose.

Nous voyons par là que le tissu conjonctif, dans l'hyperplasie adénomateuse diffuse, est susceptible de revêtir des aspects fort divers. Mais, sur toute l'étendue d'une *même* coupe, il présente toujours *la même évolution*.

Enfin, signalons que, chez l'*homme*, le tissu conjonctif *paraît* plus développé que chez la femme : illusion, à notre avis, causée par la moindre prolifération tubulaire de la glande masculine.

### 5) Tissu adipeux

Nous ne nous étendrons pas sur la description des vésicules adipeuses qui parsèment nos coupes.

Constatons simplement leur quasi-disparition, surtout au centre de la lésion. Elles *subsistent*, au contraire, à la périphérie, sous forme de grappes, d'îlots, qui, peu à peu s'unissent en formant la limite diffuse de l'hyperplasie adénomateuse.

Quelques cas, cependant, les montrent *plus abondantes*, sur toute l'étendue de la lésion (parcellaire). L'aspect très jeune du tissu conjonctif, dans ces cas, nous fait penser qu'il s'agit d'hyperplasie adénomateuse *au début de sa formation* ; la croissance conjonctive semble ne pas avoir encore eu le temps de « combler les vides », entre chaque ramification tubulaire.

La persistance du tissu adipeux, entre les portions de l'hyperplasie, sans aucune capsule ni limite quelconque, témoigne simplement du caractère diffus du processus.

### 6) Vascularisation et innervation

L'hyperplasie du tissu conjonctif, décrite plus haut, s'accompagne tout naturellement d'une *forte augmentation de sa vascularisation* — en particulier dans les *manchons* péricanaliculaires, où siège le tissu conjonctif le moins évolué.

Nulle part nous n'avons découvert de formations vasculaires pathologiques.

\*  
\*   \*  
\*

L'*innervation*, elle, semble indépendante de la lésion ; nous n'avons constaté aucune variation dans le nombre ou la disposition des filets nerveux rencontrés sur nos coupes.

Une fois seulement, nous avons pu observer un nombre considérable de corpuscules de Vater-Pacini \*, dans le tissu conjonctif jeune de l'une de nos hypertrophies mammaires de la jeune fille.

---

\* Rappelons deux cas analogues, chez l'homme, signalés par Auger (64) et Takahata (120).

## CHAPITRE III

### ESSAI D'INTERPRÉTATION ET PATHOGÉNIE

Ayant maintenant exposé les caractères principaux de l'hyperplasie adénomateuse diffuse, nous allons, dans ce chapitre, justifier d'abord brièvement les *termes* employés dans notre description, puis montrer en quoi cette lésion *diffère* des affections analogues décrites par d'autres auteurs.

Ensuite, nous traiterons rapidement des «moteurs» neuro-endocriniens, qui provoquent les perpétuels remaniements de la glande mammaire, et dont le fonctionnement pathologique pourrait, au moins en partie, expliquer la genèse de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

#### 1) Terminologie

*Hyperplasie adénomateuse diffuse* : tel est le terme que nous avons employé, en décrivant nos coupes. Essayons de le justifier.

*Hyperplasie*, d'abord. Nos coupes nous révèlent, sans contestation, une «superproduction cellulaire», une «augmentation du nombre global des cellules». Cellules de deux types : les premières, *épithéliales*, provoquent par leur multiplication excessive la ramification, l'allongement et la légère dilatation des canaux glandulaires de ces mamelles ; l'épaississement irrégulier, également, de leur revêtement interne. Les secondes, *conjonctives*, se multiplient surtout à la périphérie des canaux galactophores, en les «enchâssant» dans un manchon de tissu jeune ; entre ces manchons, le tissu conjonctif présente une structure très dense, qui a remplacé le tissu de soutien normal, riche en graisse.

*Hyperplasie adénomateuse* : quel sens attribuer à ce qualificatif ? Celui-là même que Prym (56) indique par le terme «adenomähnlich», *ressemblant à un adénome*. Nous l'avons vu plus haut : plusieurs auteurs ont considéré cette lésion comme une «tumeur». Deux caractères surtout peuvent prêter

à confusion : tout d'abord l'aspect « spécial » du conjonctif péricanaliculaire, métachromatique, comme dans l'adénofibrome tubuleux ; ensuite, la constitution tissulaire « déséquilibrée » par la multiplication désordonnée des éléments excréteurs de la glande. Précisons que le terme *adénomateux* est pris, ici, dans un sens très large ; nous pourrions dire, pour être plus précis, « adénofibromateux péricanaliculaire ». Enfin, cet adjectif indique que nous rangeons cette affection au nombre des « tumeurs hyperplasiques », comme nous le verrons plus loin.

*Diffuse*, enfin. Il nous semble inutile d'insister sur ce caractère, primordial, de l'affection.

\*  
\*   \*  
\*

Voilà précisé le sens que nous donnons à cette nouvelle appellation ; cherchons maintenant à justifier son emploi, pour désigner une lésion confondue soit avec les hyperplasies mammaires physiologiques, soit avec celles de la mastite chronique sclérokystique, soit enfin avec certains néoplasmes bénins de la glande mammaire .

## 2) Diagnostic différentiel

a) *Il ne s'agit pas d'une « simple » hyperplasie*, d'un « gigantisme localisé », d'un « tissu normal dont seule la quantité est augmentée ». Notre description, qui néglige toute considération de volume macroscopique, montre assez que l'aspect microscopique seul de la lésion suffit à la reconnaître ; les divers constituants tissulaires de la glande sont *transformés*, chacun d'une manière spécifique ; leurs rapports réciproques diffèrent de ceux de la glande normale. Sa constitution est « déséquilibrée », comme l'a remarqué Lecène (8).

b) *Il ne s'agit pas non plus d'une hyperplasie physiologique*, comme le prétendent certains auteurs, en particulier Cheate et Cutler. Ceux-ci confondent, en effet, sous le nom de « *mazoplasie* » notre hyperplasie adénomateuse avec les hyperplasies mammaires *transitoires* des nouveaux-nés, et des adolescents des deux sexes. Le caractère éminemment *progressif* de l'hypertrophie essentielle de la jeune fille, et de la gynécomastie, ne nous permet pas de les considérer comme de simples manifestations physiologiques.

Nous ne contestons pas, cependant, l'*analogie* histologique de ces deux sortes d'affection ; de plus, toutes deux semblent être déclenchées par un déséquilibre des incréctions hor-

monales, sexuelles surtout. On pourrait donc se poser les questions suivantes : l'hyperplasie adénomateuse est-elle toujours précédée par une hyperplasie « physiologique » ? L'évolution différente de ces deux sortes d'hyperplasie n'est-elle due qu'au facteur « terrain » ? — dont nous montrerons l'importance pathogénique, à la fin de ce chapitre. Seuls les progrès de la physiopathologie mammaire nous permettront peut-être de résoudre ces problèmes.

c) *Ce n'est pas non plus une hyperplasie d'origine inflammatoire.* Le seul défenseur moderne de cette théorie, Andrews, n'appuie son opinion sur aucune preuve précise.

Ajoutons que, parmi nos coupes, nous avons découvert 5 cas où quelques canaux contenaient des amas leucocytaires discrets. Phénomène surajouté, à notre avis : sa rareté, sa localisation intracanaliculaire, son manque d'extension le prouvent de façon évidente.

d) Sous le nom de « *mastopathie* », de « *mastose* », de « *cyclomastopathie* », de nombreux auteurs modernes comprennent « cette vaste classe de troubles qui vont de la simple congestion jusqu'à la grosse glande irrégulière... dont l'aboutissement est la Maladie de Reclus » [Varangot (30)]. Pouvons-nous ranger l'hyperplasie adénomateuse diffuse dans ce large cadre ?

Au point de vue clinique, cela nous permettrait d'englober, sous un terme commode, *toutes* les affections mammaires provoquées par un déséquilibre hormonal. Mais, parmi ces multiples affections, l'hyperplasie adénomateuse diffuse constitue une *entité nouvelle*.

Nous ne saurions la confondre avec certaines formes de la mastite chronique sclérokystique, en particulier avec la « *fibromatosis simplex macrocystica* », décrite par Semb (114). Stade précoce de la maladie de Reclus, cette affection diffère de l'hyperplasie adénomateuse par sa disposition lobulaire, par ses kystes microscopiques, et, surtout, par son aspect *polymorphe*. Semb lui-même souligne ces différences, et décrit la « structure très analogue, mais beaucoup plus uniforme, moins irrégulière », de l'hypertrophie essentielle de la jeune fille.

Nous avons déjà signalé, d'autre part, la *coexistence possible*, dans une même mamelle, de la mastite chronique sclérokystique et de l'hypertrophie adénomateuse parcellaire. Ces deux lésions, histologiquement parfaitement distinctes, ont-elles une origine commune ? Seule une étude systématique des conditions et de la fréquence de leur apparition simultanée pourra nous permettre de résoudre ce problème.

e) Pourquoi, enfin, *ne s'agit-il pas d'un néoplasme bénin* de la mamelle ? L'aspect « spécial » du tissu conjonctif ne saurait suffir à faire ranger l'affection parmi les « fibromes diffus ». L'opinion de Labbé, pour qui le tissu conjonctif néoplasique pénétrerait entre les canaux en suivant un mouvement *centripète*, se heurte à une objection indiscutable : jamais nous n'avons trouvé de tissu conjonctif, jeune, *isolé* au milieu du conjonctif de soutien ; pour nous, comme pour Semb (114), la croissance conjonctive part de la limite épithéliale externe des canaux, et progresse dans toutes les directions, en un mouvement *centrifuge*. Quant aux arguments (p. 14) de Gangitano (77), Lecène (8), Speese (116), autres défenseurs de la théorie néoplasique, ils ne sauraient nous convaincre.

A notre avis, la lésion est *trop diffuse, trop irrégulièrement limitée*, pour constituer un véritable adénofibrome ; après Prym (56), nous constatons son aspect plus polymorphe, moins unitaire que celui de l'adénome vrai ; les îlots adipeux n'en ont pas complètement disparu ; la lésion semble véritablement *faire partie* de la glande, tant par ses relations canaliculaires que par son tissu conjonctif.

g) Pour terminer, expliquons brièvement pourquoi nous rangeons l'hyperplasie adénomateuse diffuse parmi les *tumeurs hyperplasiques* de la glande mammaire. Il nous suffira, pour le faire, de reprendre, terme à terme, la définition de P. Masson.

« Constituée de cellules typiques », l'hyperplasie adénomateuse diffuse semble effectivement issue de la « transformation d'une région », plus ou moins étendue, de la glande mammaire. C'est une hyperplasie devenue assez considérable pour constituer une déformation locale, méritant d'être appelée « tumeur ».

Mais Masson attribue une propriété particulière à ces tumeurs hyperplasiques : celle de favoriser l'éclosion de *néoplasmes malins*. L'hyperplasie adénomateuse diffuse se distingue-t-elle, sur ce point, des autres tumeurs hyperplasiques ?

Nous serions disposé à l'admettre, de par notre expérience personnelle. Aucune « dégénérescence » de cette nature, en effet, sur nos 132 coupes histologiques ; aucun effondrement de la basale, aucune « atypie » dans les amas de cellules intracaniculaires ; aucun décès pour cancer mammaire parmi nos patients.

Mais le nombre de ces derniers nous semble trop restreint pour que nous puissions conclure à la bénignité absolue de la lésion. Plusieurs auteurs attribuent à la gynécomastie un rôle prédisposant dans la genèse du cancer mammaire (Gilbert (78), Villeon, Gusnar). Ces assertions nous engagent à la prudence.

Rien ne justifie, toutefois, le qualificatif de « *précancéreux* », tant que la preuve d'une véritable « dégénérescence » nous fera défaut sous le microscope. L'apparition d'un épithélioma au milieu d'une hyperplasie adénomateuse diffuse peut s'expliquer par des *facteurs étiologiques communs* : facteurs *hormonaux*, d'abord, dont nous entrevoyons aujourd'hui l'importance dans la pathogénie du cancer mammaire ; facteur « *terrain* » ensuite, indéniable dans les deux affections, malgré toute l'imprécision de ce terme.

\*  
\*   \*  
\*

Ces facteurs étiologiques, il nous reste à les préciser. Nous y consacrerons la seconde partie de ce chapitre, en exposant d'abord brièvement la physiologie normale de la croissance mammaire, pour aborder, ensuite, les problèmes que pose la pathogénie de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

### 3) Facteurs régulateurs du développement mammaire

Nous ne donnerons ici qu'un bref aperçu des théories modernes les plus communément admises sur ce sujet, complexe entre tous. Nous insistons, de prime abord, sur leur valeur *provisoire* \*.

Régulation nerveuse ? Non point : une mamelle transplantée se développe sans manifester aucun trouble fonctionnel. Sa croissance dépend exclusivement de facteurs *endocriniens*, que nous allons passer successivement en revue.

#### a) Ovaires

Les divers stades de croissance décrits plus haut démontrent l'influence primordiale de l'ovaire sur la glande mammaire. Expérimentalement, nous constatons ce qui suit :

La *castration* provoque, chez la femelle, l'aplasie mammaire, qu'une implantation d'ovaire fait, en revanche, disparaître. Est-ce par l'action de la *progestérone* ? Injectée, à dose modérée, aux femelles castrées, cette hormone se montre sans action sur la glande mammaire. Au contraire, la *folliculine*, seule, provoque dans les mêmes conditions une forte prolifération du système canaliculaire de la mamelle. Mais c'est l'in-

---

\* On trouvera dans l'article de Folley (16) une bibliographie récente de ces travaux.

jection *combinée* de folliculine et de progestérone qui amène la glande mammaire à parfaite maturation. Dans cette association, la progestérone provoquerait le bourgeonnement, la dilatation et la disposition lobulaire des alvéoles.

On a précisé les conditions de cette synergie : *proportion* quantitative optimale des deux hormones ; *dosage* restreint de la folliculine [Gardner (18)], qui, en trop grande quantité, inhiberait la croissance mammaire, probablement par l'intermédiaire de l'hypophyse [Raynaud (27)] ; *limite dans le temps*, enfin, à la stimulation par les œstrogènes [Mac Donald (23)].

Ces résultats, très simples en apparence, ont été compliqués par la découverte d'innombrables hormones synthétiques, d'action analogue. On a même démontré que la *testostérone*, parmi d'autres hormones testiculaires, possédait une action semblable à celle des œstrogènes [Wenner (31), Chamorro (14) 1944].

En clinique humaine, nous nous bornerons à signaler les bons résultats du traitement de l'aplasie mammaire par l'implantation d'œstrogènes [Varangot (12), Simonnet (28)], ainsi que la croissance mammaire provoquée par l'application percutanée de ces mêmes hormones [Mac Bryde (22)].

### ***b) Lobe antérieur de l'hypophyse***

Dans la grande majorité des cas, *l'extirpation*, de l'hypophyse supprime l'effet des injections d'hormones sexuelles sur la glande mammaire. Pour expliquer ce phénomène surprenant, Turner (29) et ses collaborateurs [Lewis (21), Mixner (24)] ont élaboré la théorie suivante :

L'œstrogène sécrété par les follicules de de Graf possède plusieurs fonctions : il stimule l'hypophyse, en provoquant la sécrétion d'un facteur « *tubulo-mammogène* » agissant directement sur la croissance des galactophores ; il augmente, d'autre part, la vascularisation et la perméabilité des capillaires du tissu interstitiel de la mamelle, permettant ainsi une meilleure « fixation » des hormones sur ce tissu. Dans la seconde partie du cycle, la progestérone du corps jaune semble, elle, stimuler la sécrétion, par l'antéhypophyse, d'un facteur mammogène « *lobulo-alvéolaire* », dont l'action directe sur la mamelle serait favorisée par l'œstrogène toujours présent.

Turner dénie donc à l'ovaire toute action *directe* génératrice sur la glande mammaire. Théorie qui a trouvé autant de partisans que de détracteurs. Parmi ces derniers, citons Nelson (26), Mussio (25) et Frederikson (17), qui ont constaté, dans certains cas, une légère croissance mammaire, malgré l'hypo-

physectomie. Chamorro (13), lui, admet que l'ablation de l'hypophyse rendrait le métabolisme «incapable de transformer les substances œstrogènes pour les rendre aptes à être utilisées par les récepteurs mammaires» (1944, p. 859). Seuls les progrès de la chimie physiologique, par l'analyse des sécrétions hypophysaires, pourront résoudre ces problèmes.

### c) *Diencephale*

Par la simple section du pédoncule de l'hypophyse, Herold (19) supprime, comme par l'extirpation de cette glande, toute action de l'ovaire sur la mamelle. Ce fait nous force à admettre un nouvel intermédiaire dans la chaîne d'action : ovaire - hypophyse - glande mammaire. Pour Herold, ce sont «les centres nerveux du diencephale qui incitent l'hypophyse à sécréter une hormone spéciale», mammogène. Il existerait une «unité hypophyso-diencephalique» nécessaire à la régulation mammaire ; Roussy et Mosinger (11) vont même jusqu'à décrire ces centres spéciaux, situés dans l'hypothalamus.

### d) *Surrénales*

Ici également, l'étude expérimentale de l'action de la corticosurrénale sur la glande mammaire donne des résultats fort discordants. Son extirpation semble sans effet notable sur la mamelle. Cependant la désoxycorticostérone, ainsi que la progestérone également sécrétée par la surrénale, témoignent d'une légère activité mammogène, supprimée par l'hypophysectomie [Chamorro (14) 1945 et 46].

### e) *Thyroïde*

Chez les souris, son *extirpation* semble accélérer l'atrophie mammaire des castrats [Chamorro (14) 1946]. Chez les rates, au contraire, la thyroïdectomie favoriserait la croissance alvéolaire, tout en inhibant la croissance tubulaire [Léonard (20)]. Enfin, l'injection de *thyroxine*, par son action générale sur le métabolisme des protéines, stimulerait la croissance mammaire.

Ce bref aperçu permet de se convaincre de l'extrême complexité de la régulation neuro-endocrinienne, *physiologique*, à laquelle la glande mammaire est soumise.

Mais c'est un problème bien plus ardu que celui qui se pose aux cliniciens, lorsqu'ils cherchent à déterminer la *pathogénie* de l'hyperplasie adénomateuse diffuse.

De leurs opinions, souvent contradictoires, nous allons nous efforcer d'exposer l'essentiel, tout en souhaitant que l'endocrinologie nous apporte, en ce domaine aussi, les précisions qui nous manquent.

#### 4) Pathogénie de l'affection généralisée

Existe-t-il des *causes générales*, prédisposant à l'hypertrophie mammaire ? Non, aussi bien chez la femme que chez l'homme. Enumérons simplement les facteurs raciaux, climatiques, les excès sexuels, le célibat, l'onanisme, qui tous ont été invoqués par d'anciens auteurs. Tout au plus pourrait-on admettre, avec Gusnar, que les traumatismes locaux « peuvent inciter le terrain, prédisposé, à réagir de façon anormale à l'influence endocrinienne ».

C'est en effet par ces deux facteurs principaux : *influence hormonale* et *terrain*, que tous les cliniciens cherchent à expliquer l'apparition de l'hypertrophie mammaire.

#### A. CAUSES ENDOCRINIENNES

##### a) *Gonades*

Dès le début du siècle, on a tenté de leur attribuer un rôle primordial dans la genèse de l'hypertrophie mammaire.

Chez la femme, on a cherché à expliquer l'hypertrophie essentielle de la jeune fille, si fréquemment accompagnée d'aménorrhée, par une *insuffisance ovarienne*. L'ovaire parvenu à maturité inhiberait le développement mammaire (Blond, Mcszkowicz). A l'appui de cette hypothèse, citons plusieurs cas d'hypertrophie chez des femmes castrées [Marañon (97), Parhon (54)], ainsi qu'une preuve indirecte : l'échec de Leriche (47), qui a essayé de traiter une hypertrophie par la castration. Quant au mécanisme même de cette inhibition, chaque auteur le décrit de façon différente.

Les recherches modernes tendent au contraire à incriminer une *hyperfonction ovarienne*. Citons les dosages de Simonnet et Bécclère (28) : dans les urines de 8 patientes atteintes d'hypertrophie mammaire, ils constatent 6 fois une augmentation du taux de folliculine. Dans une seconde série d'expériences, sur 7 cas d'aménorrhée hyperhormonale, ils découvrent 3 fois

un développement exagéré des glandes mammaires. Bender (32) signale également une augmentation du taux de folliculine, dans le sang d'une de ses patientes. Rappelons encore, avec Jeanneney (43), deux cas d'hypertrophie mammaire chez des femmes porteuses de tumeurs de la granulosa, connues pour sécréter une grande quantité de folliculine.

Mais ces résultats sont loin d'être confirmés : de nombreux cliniciens modernes, Kirchelhayn (45), Terbrüggen (59), Varangot (12), s'accordent pour les mettre en doute. Tout au plus ces résultats reflètent-ils « un trouble très passager, si même il existe » [Cotte (33)].

Quant au traitement hormonal de l'hypertrophie mammaire, il n'élucide guère la pathogénie de cette affection : il n'a aucun succès probant à son actif, aussi bien par l'injection de testostérone que de progestérone [Turpault (61), Desmarests (36), Leriche (47), Daniel (35), Milco (49), Jeanneney (43)].

Chez l'homme, nous nous heurtons aux mêmes difficultés pour expliquer l'influence du testicule sur l'hypertrophie mammaire.

Les anciens auteurs ont, presque tous, attribué à ce dernier un rôle *freinateur* sur le développement mammaire. C'est ainsi qu'ils expliquent la genèse de très nombreux cas de gynécomastie constatés chez les castrats, ou accompagnant certaines lésions traumatiques ou inflammatoires, ainsi que certaines atrophies des testicules. C'est par une atrophie de ce genre que s'expliquerait également la fréquence de la gynécomastie chez les lépreux (Natali (101)) et chez les tuberculeux (Betтини (66)). Kriss, en 1930, donne de tous ces cas une analyse fouillée : mais il affirme que 40 % d'entre eux ne s'accompagnent d'aucune lésion testiculaire reconnaissable.

Depuis cette époque, les endocrinologistes ont cherché à déterminer l'action des hormones testiculaires sur la mamelle. On a découvert que les cellules de Leydig sont capables de sécréter une hormone *œstrogène*, qui, dans certaines conditions, pourrait déclencher la croissance mammaire (Florentin (15), Parhon (103)). D'autre part, l'emploi aujourd'hui courant des androgènes, en clinique, a provoqué, de façon paradoxale, un grand nombre de cas de gynécomastie, due à ce traitement (Heitz-Bauer (84), Kenyon (88), Mac Kullagh (93)). Des expérimentateurs comme Wenner (31), Chamorro (13), ont confirmé le rôle excitant de la *testostérone* sur le développement mammaire. Enfin, citons un cas de gynécomastie provoquée par un traitement au stérogyl (Vit. D.), dont on connaît la parenté chimique avec les hormones sexuelles (Levrat (89)).

C'est pourquoi certains auteurs, constatant l'existence des hormones sexuelles des deux sexes, chez tout individu, en arrivent à douter de leur spécificité. Une même hormone, selon le taux de sa concentration, selon la durée de son action, pourrait agir comme facteur soit de féminisation, soit de masculinisation. Langeron (7) conclut que « cette spécificité, apparente, semble plus le fait des organes récepteurs que celui des hormones elles-mêmes ».

Signalons enfin trois sortes de *tumeurs testiculaires* qui semblent provoquer, par leur sécrétion propre, la gynécomastie chez certains individus. Ce sont les tumeurs de l'interstitielle [Monaschkin, Sas (138)], certains tératomes malins [Jordan (86), Siegmund, Grosman (82)] et certains chorioépithéliomes [Hartmann, Lyall (92), Schiassi (112), Truc (122), Entwisle (73), Friedländer (76), Busch]. L'extirpation de ces tumeurs provoque la régression de l'hypertrophie mammaire. Cependant tous les chorioépithéliomes ne provoquent pas une gynécomastie [Storjohann, Symeonidis (119), Weil (13)] : ici également, un facteur hormonal, indéniable, ne suffit pas à expliquer, à lui seul, l'apparition de la gynécomastie.

### *b) Hypophyse*

Il y a une vingtaine d'années, le rôle de l'hypophyse dans la pathogenèse de l'hypertrophie mammaire semblait fort hypothétique (Moszkowitz). Depuis lors, de nombreuses observations ont montré que la pituitaire — intermédiaire nécessaire à l'action de l'ovaire sur la mamelle — peut provoquer, chez l'homme en tout cas, une hypertrophie mammaire. La gynécomastie se rencontre assez fréquemment chez les acromégales [Marañón (9), Parhon (105), Stojanoff], chez les adiposogénitiaux [Parhon (105), Haberland (83)] et dans certains cas de tumeur hypophysaire [Moelig (99), Kuttner, Schereschewsky (111)]. Quant au mécanisme même de cette influence, il n'est pas encore élucidé [Aouslender (63), Schneller, Michon (98)].

### *c) Centres diencephaliques*

De nombreuses observations récentes signalent une hypertrophie mammaire chez certains patients souffrant d'une atteinte diencephalique : qu'il s'agisse, chez la femme, d'une syringomyelie, d'un tabès, de quelques tumeurs cérébrales [Roussy et Mosinger (11)], d'un diabète insipide [Marañón (95)], d'une psychose périodique [Parhon (55)], ou, chez

l'homme, de lésions [Urechia (123), Riese (109), Parhon (103), Marañon (95), Decourt (71)] ou de tumeurs de la base du cerveau [Mounier (100)].

#### d) *Surrénales*

Marañon (96), Parhon (106), Riebler (108) admettent que la surrénale *favorise* la croissance de la mamelle, probablement par l'intermédiaire de l'hypophyse. Cette action se manifesterait aussi bien chez la femme que chez l'homme. Leur hypothèse semble être confirmée, à l'heure actuelle, par de très nombreux cas de gynécomastie déclenchée par l'injection thérapeutique de *corticostéronne*, chez des addisoniens [Levrat (90), Edwards (72), Bronstein (68), Raleigh (107)].

Signalons également les cas de gynécomastie décrite chez des hommes porteurs d'*hypernéphromes* [Bittorf, Busch, Parkes, Holl, Lissner (91), Simpson (115), Glass (79), Cahill (69)]. Weil (13) admet que cette tumeur sécrète des hormones androgènes et œstrogènes.

#### e) *Thyroïde*

Chez l'homme, l'hyperfonction de la thyroïde semble *favoriser* la croissance de la mamelle. Marañon (94), Parhon (103), Cerioli, Fischer (75) signalent des cas de gynécomastie chez des basedowiens. L'extirpation partielle de la thyroïde provoqua, dans deux cas analogues, une régression du volume mammaire [Starr (117)].

Chez la femme, seul Hill (42) publie une observation identique, tandis que Sainton (58), Frommel (38), Cotte (33) attribuent à la thyroïde, au contraire, un rôle *freinateur* sur la croissance mammaire.

#### f) *Epiphyse et thymus*

Marañon (123) décrit trois cas de macrogénitosomie dissociée, avec gynécomastie gauche : ce syndrome est attribué actuellement à l'*insuffisance de l'épiphyse*. Mais Parhon (104) signale pour sa part deux cas de gynécomastie, chez des eunuchoïdes, dont l'activité épiphysaire lui semble exagérée.

Quant à Faelli (74), traitant de l'adiposité hypogénitale de la puberté, il l'attribue à un *hyperthymisme* dont la gynécomastie constituerait un des symptômes principaux.

### g) *Prostate*

Comment expliquer 7 cas où la prostatectomie a provoqué l'apparition d'une gynécomastie (Villeon, Oppenheimer, Mann)? Pouvons-nous admettre une sécrétion interne — inhibitrice — de la prostate (Kondoléon 1930)? ou bien un trouble secondaire, fonctionnel, des testicules (Kondoléon 1930)? La rareté des cas signalés nous fait plutôt admettre une simple coïncidence.

### h) *Troubles chroniques du foie*

Bergonzi (65), étudiant 453 cas de gynécomastie, dans la littérature, constate que 60 d'entre eux (13 %) semblent liés à une *cirrhose hépatique*. De nombreux auteurs, italiens surtout, avaient déjà signalé ce fait, en l'expliquant par l'atrophie testiculaire si souvent constatée chez les cirrhotiques. Pour Bergonzi, la gynécomastie de ces patients serait une des manifestations des troubles endocriniens multiples liés à la cirrhose. Paula, Marañon (95) insistent en outre sur le rôle indubitable du terrain constitutionnel dans cette affection.

Mais récemment Glass (80) a pu prouver que le foie joue un rôle important dans l'*inactivation des œstrogènes*, chez l'homme. Ceux-ci, libérés par le testicule sous une forme active, seraient directement responsables de l'hypertrophie mammaire des cirrhotiques.

## B. LE TERRAIN MAMMAIRE

Malgré l'abondance des facteurs hormonaux qui peuvent la déclencher, l'hypertrophie mammaire, chez un grand nombre d'individus, reste fort difficile à expliquer.

L'apparition de cette affection chez plusieurs membres d'une même famille a été signalée par quelques auteurs [Engländer, Caubet, Terbrüggen (59), Bonhoff, Paula, Erdheim], qui se sont demandé s'il ne s'agissait pas d'une maladie *héréditaire*.

La fréquence, d'autre part, des cas d'hypertrophie *unilatérale* (surtout chez l'homme) semble difficile à concilier avec une étiologie purement hormonale, que repoussent même absolument certains auteurs [Kirchelhayn (45), Köhler, Champy (2), Wiskott (124)]. D'autres, Condomine, Decourt (71), Giraud (40), y voient l'expression d'un facteur nerveux — bien

hypothétique ! Mais tous, pour expliquer cette asymétrie, sont contraints d'admettre une *prédisposition locale* du tissu mammaire.

Chez la femme, plusieurs cas d'hypertrophie — dans lesquels on n'a pu déceler aucun trouble hormonal — seraient explicables par une « sensibilité exagérée à une excitation physiologique » [Wenner (62)]. Mocquot (50) rapproche ce fait d'une affection qu'il a décrite sous le nom de « métrose de réceptivité » : « la réponse d'un seul récepteur de l'action hormonale peut être anormale ».

Une étude plus approfondie de cette réceptivité tissulaire nous fait défaut, jusqu'à maintenant. Selon Mocquot, elle serait « en partie conditionnée par des facteurs héréditaires ». Qu'il s'agisse d'une « susceptibilité congénitale constitutionnelle » [Marañón (94)], ou d'une « constitution génétique » [Decourt (71)], étroitement localisée, constatons que l'endocrinologie devra avoir recours à la génétique pour avancer dans l'étude de ces phénomènes complexes.

Chez l'homme, l'apparition d'une gynécomastie soulève en outre un problème plus ardu encore : celui de l'*intersexualité*. Pour certains, la gynécomastie serait l'apanage des seuls hermaphrodites et pseudohermaphrodites (Kriss); elle serait liée à une cause locale, autochtone, de nature chromosomiale (Prange, Novak). Pour Marañón (9) enfin, « la signification sexuelle de la glande mammaire est si nette que, lorsqu'elle perd chez l'homme son caractère rudimentaire... elle est un signe d'intersexualité en l'absence de tout signe d'inversion sexuelle ».

A ce propos, soulignons encore un curieux phénomène : la prédominance de la localisation *gauche* de la gynécomastie unilatérale ; cette prédominance a frappé Stieda (118), Schmidt (113) et Marañón (95), et nous l'avons retrouvée parmi nos cas personnels. Selon Marañón, l'organisme dans son ensemble conserverait « une prédisposition féminine gauche », due à un « facteur chromosomal, local, qui sensibiliserait les tissus d'un seul côté ».

## CONCLUSIONS

- 1° Nous avons groupé sous un vocable commun, *hyperplasie adénomateuse diffuse*, trois affections mammaires d'expressions cliniques bien différentes :

l'hypertrophie mammaire essentielle de la jeune fille ;

l'hyperplasie adénomateuse diffuse parcellaire de la femme [pseudoadénome de Prym (56)] ;

la gynécomastie.

- 2° Cette synthèse est justifiée par une structure histologique identique dans les trois affections.

- 3° Nous avons exposé, aussi compendieusement que possible, l'état actuel des opinions sur les facteurs de croissance de la mamelle, dans l'espoir d'y trouver l'explication de l'hyperplasie adénomateuse diffuse. Cet espoir a été déçu, et les trois affections restent actuellement cryptogénétiques.
-

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Pour les auteurs dont le nom, dans le texte, n'est *pas suivi d'un numéro*, se référer à la bibliographie de SCHULTZ A., in: Handb. d. spez. path. Anat. (HENKE-LUBARSCH), Bd. 7 ; Teil 2 ; pp 186 et 192 ; Springer, Berlin, 1930.

### Abréviations des ouvrages cités

|                    |   |                                       |
|--------------------|---|---------------------------------------|
| <i>A. E.</i>       | = | Annales d'endocrinologie.             |
| <i>A. F. G.</i>    | = | Archiv für Gynäkolog.                 |
| <i>Beitr.</i>      | = | Beiträge path. Anat.                  |
| <i>B. S. R. E.</i> | = | Bull. de la Soc. roum. d'endocrino.   |
| <i>C. R. S. B.</i> | = | Comptes rendus de la Soc. de Biol.    |
| <i>D. Z. C.</i>    | = | Deutsche Z. f. Chir.                  |
| <i>E'gy</i>        | = | Endocrinology.                        |
| <i>G. O.</i>       | = | Rev. fr. de Gynéco. et d'Obstétrique. |
| <i>J. A. M. A.</i> | = | The Journ. of American Med. Assoc.    |
| <i>M. A. C.</i>    | = | Mémoires de l'Acad. de Chir.          |
| <i>P. M.</i>       | = | Presse médicale.                      |
| <i>R. F. E.</i>    | = | Rev. fr. d'endocrino.                 |
| <i>Surg.</i>       | = | Surgery, Gyn. a. Obst.                |
| <i>Virch.</i>      | = | Virchow's Archiv.                     |

### a) Ouvrages généraux

- 1) BRUGEAS J. — Contrib. à l'étude de l'hypertr. mam. non gravid.  
Thèse Montpellier, 1928.
- 2) CHAMPY P. — Caractères sexuels et hormones. Paris, 1924.
- 3) CHEATLE G. L. et CUTLER M. — Tumours of the Breast. Arnold.  
Londres, 1931.
- 4) DELBET P. — in Traité de Chir. Duplay-Reclus, Paris, 1892.
- 5) DIETRICH E. et FRANGENHEIM P. — Die Erkrank. d. Brdrüse.  
in: Neue deutsche Chir. Stuttgart, 1926.
- 6) GOUMOT R. — Contrib. à l'ét. de l'hypertr. mam. de la pub.  
Thèse Paris, 1936.
- 7) LANGERON L. — Précis d'endocr. clinique. Doin, Paris, 1944.

- 8) LECÈNE P. — Diagnost. anatomo-clin. Tome I. Masson, Paris, 1930.
- 9) MARANON G. — Les états intersex. in : Régulations hormon. Journées méd. de Paris internat., Baillière, 1937.
- 10) MENEGAUX G. et MATTHEY. — La mamelle, in : Encyclop. med. chir.
- 11) ROUSSY G. et MOSINGER M. — Traité de neuro-endocr. Masson, Paris, 1946.
- 12) VARANGOT J. — Hormonothérapie gynécol. Masson, Paris, 1942.
- 13) WEIL A. R. — Tum. du test. chez l'homme. Monogr. sur les tum. Institut Pasteur, 1936.

### **b) Physiologie générale**

- 14) CHAMORRO A. — *C. R. S. B.* 134 (1940) 225. 137 (1943) 147.  
138 (1944) 71, 218, 453, 879.  
139 (1945) 137, 587, 958, 1064.  
140 (1946) 384, 499, 721.  
A. E. 8 (1947) 330.
- 15) FLORENTIN P. — Revue méd. Nancy, 1<sup>er</sup> mai 1936.
- 16) FOLLEY S. — Brit. Med. Bull. 5 (1947) 130.
- 17) FREDERIKSON H. — Acta obstetrica scand. 19 (1939) 1.
- 18) GARDNER W. — E'gy 53 (1941) janvier.
- 19) HEROLD L. — A. f. G. 168 (1939) 534 et Kl. W. 43 (1939) 455.
- 20) LEONARD S. L. et REECE R. P. — E'gy. 1941, p. 65.
- 21) LEWIS A. A., TURNER C. W. et GOMEZ E. T. — E'gy. 24 (1939) 157.
- 22) MAC BRYDE C. M. — J. A. M. A. 112 (1939) 1045.
- 23) MAC DONALD I. G. — Surg. 63 (1936) 138.
- 24) MIXNER J.-P. et TURNER C. W. — The Mammogenic Horm. College of Agric., Univ. of Missouri, Columbia, 1943.
- 25) MUSSIO-FOURNIER J. C. — A. E. 8 (1947) 114.
- 26) NELSON W. — Proc. Soc. exp. biol. a. Med. 33 (1935) 222.
- 27) RAYNAUD A. — A. E. 8 (1947) 318.
- 28) SIMONNET H. et BECLERE C. — A. E. 4 (1943) 124 et 243.
- 29) TURNER C. W. et GOMEZ E. T. — The Develop. of the Mam. Gl. of the Goat. Coll. of Agric. Univ. of Missouri, Columbia, 1936.
- 30) VARANGOT J. — A. E. 5 (1944) 26.
- 31) WENNER R. — A. f. G. 174 (1913) 64.

### **c) Hypertrophie mammaire de la jeune fille**

- 32) BENDER X. — Rapport au 8<sup>me</sup> Congrès fr. de gynécol. Lille, 1939.
- 33) COTTE G. — A. E. 2 (1943) 116.
- 34) COTTE G. — Lyon Chir. (1943) p. 453.

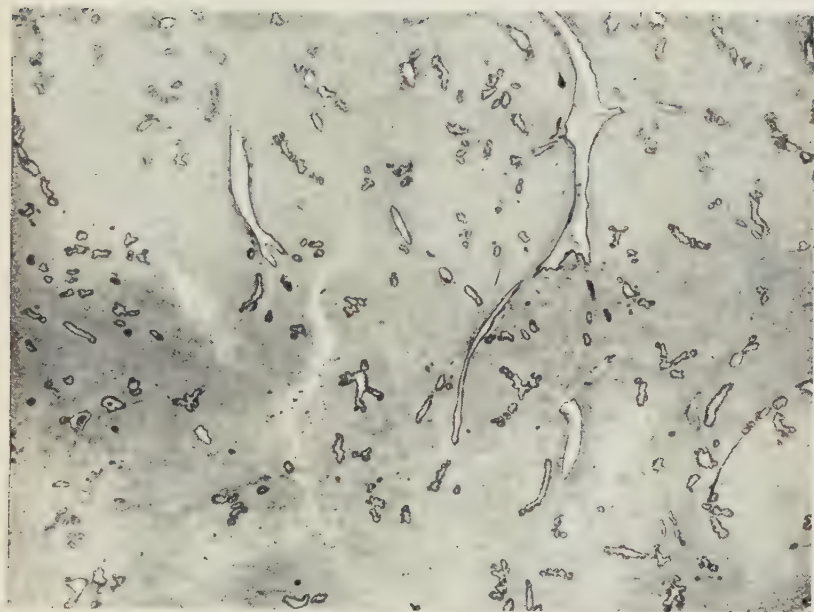
- 35) DANIEL-CRAINCIANU. — B. S. R. E. Avril 1940.
- 36) DESMARETS E. et CAPITAIN (M<sup>me</sup>). — P. M. 1937; 25 mai et 26 juill.
- 37) DUNN C. W. — E'gy. 1938, p. 374.
- 38) FROMMEL E. — R. f. E. 4 (1926) 24.
- 39) GAINES J. A. — Am. J. Obst. 34 (1947) 130.
- 40) GIRAUD G. et MAS P. — A. E. 5 (1944) 53.
- 41) GOODMAN B. A. — Résumé dans : Zbl. Chir. 1935, p. 894.
- 42) HILL-GRIFFITH. — (cité par Parhon C. I. N° 143).
- 43) JEANNENEY G. et MAGENDIE. — G. O. 44 (1944) 403.
- 44) JUNGE W. — Beitr. 88 (1931) 594.
- 45) KIRCHELHAYN R. — Med. Klin. 1941, p. 349.
- 46) KUCKENS H. — Beitr. 80 (1928) 40.
- 47) LERICHE R. — Lyon Chir. 1923, p. 653.
- 48) LEVEUF J. et LAMY M. — M. A. C. 69 (1943) 317.
- 49) MILCO S. M. — Wien. Klin. Wschr. 1940, p. 26.
- 50) MOCQUOT P. et MORICARD R. — A. E. 1 (1939) 425.
- 51) MONTANT R. — M. A. C. 69 (1943) 307.
- 52) NOBECOURT P. — Sem. Hop. Paris, 1943, mai.
- 53) OLIVER R. L. et MAJOR R. C. — Amer. J. of Ca. 1934, p. 21.
- 54) PARIHON C. I. et CAHANE M. — C. R. S. B. 110 (1932) 639.
- 55) PARHON C. I. et ENACHESCU S. D. — B. S. R. E. 6 (1937) 157.
- 56) PRYM P. — Beitr. 81 (1928) 1 et 221.
- 57) REDON H. — M. A. C. 69 (1943) 316.
- 58) SAINTON P. et FERNET P. — Progrès méd. 1908, 6 juin.
- 59) TERBRUEGGEN A. — Münch. med. Wschr. 1942, p. 634.
- 60) TOURNEUX J. P. — G. O. 18 (1923) 454.
- 61) TURPAULT J. — C. R. soc. fr. Gyn. 7 (1937) 181 et A. E. 5 (1944) 26.
- 62) WENNER R. — A. E. 7 (1946) 258.

#### d) Gynécomastie

- 63) AOUSLENDER H. — R. f. E. 1935, p. 298.
- 64) AUGER C. — Laval med. 11 (1946) 283.
- 65) BERGONZI M. — Virch. 293 (1934) 697.
- 66) BETTINI D. — Résumé dans : Zbl. Chir. 1933, p. 2640.
- 67) BINET A. — P. M. 1932, p. 1343.
- 68) BRONSTEIN I. — E'gy. 1939, p. 274.
- 69) CAHILL G. F. — Surg. 74 (1942) 281.
- 70) CONSTEN F. — D. Z. C. 167 (1922).
- 71) DECOURT J. — A. E. 3 (1942) 117.
- 72) EDWARDS-SHIMKIN. — (cité par Raleigh : N° 107)

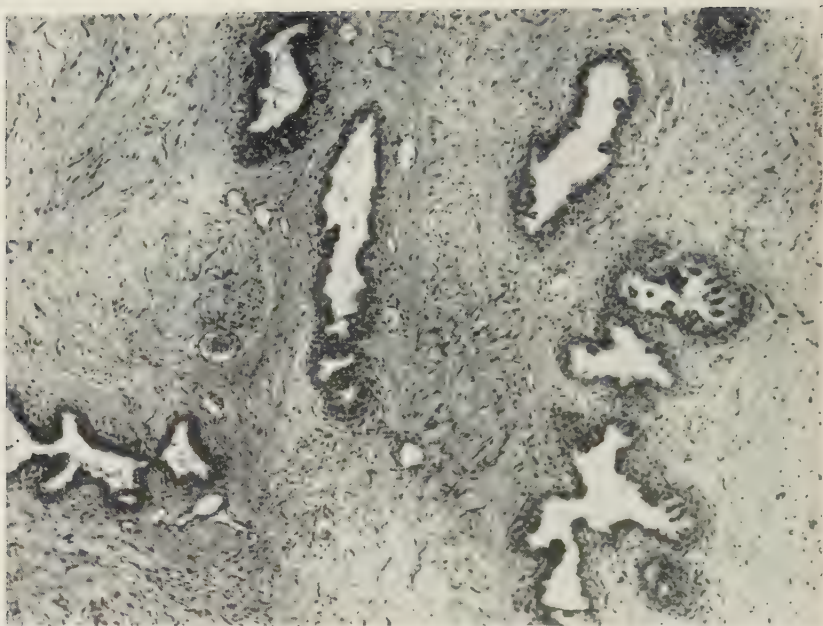
- 73) ENTWISLE R. M. et HEPP J. A. — Résumé dans : Zbl. Chir. 1936, p. 473.
- 74) FAELLI C. — R. f. E. 8 (1930) 261.
- 75) FISCHER R. — Rev. méd. Suisse rom. 1944, p. 922.
- 76) FRIEDLAENDER E. — Wien. klin. Wschr. 22 (1936) 684.
- 77) GANGITANO F. — D. Z. C. 102 (1910) 1.
- 78) GILBERT J. B. — Surg. 57 (1933) 451.
- 79) GLASS M. et BERGMANN — E'gy. 1938, p. 625.
- 80) GLASS M. et EDMONDSON. — E'gy. 1940, p. 749.
- 81) GOODMAN B. A. — Amer. J. Surg. 35 (1937) 151.
- 82) GROSMA S. A. et SOLOMON, — B. S. R. E. 2 (1935) 93
- 83) HABERLAND H. F. O. — Zbl. Chir. 1937, p. 1652.
- 84) HEITZ M. — M. A. C. 1938, p. 469.
- 85) HERRENSCHMIDT A. — B. M. Soc. anat. Paris, 18 (1921) 411.
- 86) JORDAN G. — Endokrinologie 13 (1933) 212.
- 87) KAMNICKER K. — Zbl. Chir. 1939, p. 139.
- 88) KENYON M. B. — E'gy. 1938, p. 121.
- 89) LEVRAT M. — Lyon méd. 176 (1946) 353.
- 90) LEVRAT M. — P. M. 1945, p. 111.
- 91) LISSER H. — E'gy. 1936, p. 567.
- 92) LYALL A. — Résumé dans : P. M. 1947, p. 753.
- 93) MAC KULLAGH et ROSSMILLER. — J. clin. E'gy. 1941, p. 496.
- 94) MARANON G. — R. f. E. 1930, p. 14.
- 95) MARANON G. — R. f. E. 1932, p. 1.
- 96) MARANON G. — P. M. 1936, p. 2057.
- 97) MARANON G. — R. f. E. 1938, p. 385.
- 98) MICHON P. — P. M. 1948, p. 139.
- 99) MÖELIG A. — E'gy. 1929, p. 528.
- 100) MOUNIER M. — P. M. 1937, p. 412.
- 101) NATALI C. et CAFFARENA S. — Résumé dans : R. f. E. 1932, p. 390.
- 102) PARHON C. I., MILCOU S. M. et BORCANESCO — B. S. R. E. 1937, p. 152.
- 103) PARHON C. I., MILCOU S. M. et SCHACHTER M. — R. f. E. 1935, p. 351.
- 104) PARHON C. I., MILCOU S. M. et TOMORUG E. — B. S. R. E. 1937, p. 67.
- 105) PARHON C. I. et SCHACHTER M. — Paris méd. 1937, p. 82.
- 106) PARHON C. I. et SCHACHTER M. — B. S. R. E. 1937, p. 155.
- 107) RALEIGH G. W. — Arch. of Patho. 37 (1944) 213.
- 108) RIEBLER R. — Wien. klin. Wschr. 1936, p. 1076
- 109) RIESE N. — Klin. Wschr 1928, p. 1954.

- 110) SAS L. — Z. f. klin. Chir. 1930, p. 682.
- 111) SCHERESCHEWSKY N. A. — R. f. E. 6 (1928) 57.
- 112) SCHIASSI F. — Résumé dans : Zbl. Chir. 1935, p. 1741.
- 113) SCHMIDT-VOIGT. — Z. f. Kinderhkd. 1941, p. 62.
- 114) SEMB C. — Acta. chir. Scand. 64 (1928) suppl. 10.
- 115) SIMPSON W. et JOLL. — E'gy. 1938, p. 595.
- 116) SPEESE J. — Annals of Surg. 55 (1912) 530.
- 117) STARR P. — J. A. M. A. Juin 1935.
- 118) STIEDA A. — Münch. med. Wschr. 1940, p. 1102.
- 119) SYMEONIDIS A. — Beitr. 94 (1934) 370.
- 120) TAKAHATA M. — Mitt. ü. allg. Path u Path. Anat. 4 (1928) H. 1.
- 121) TORO N. — Zbl. Gyn. 1934, p. 822.
- 122) TRUC E. — P. M. 1937, p. 687.
- 123) URECHIA C. I. — P. M. 1933, p. 2062.
- 124) WISKOTT A. — Münch. med. Wschr. 1941, p. 842.



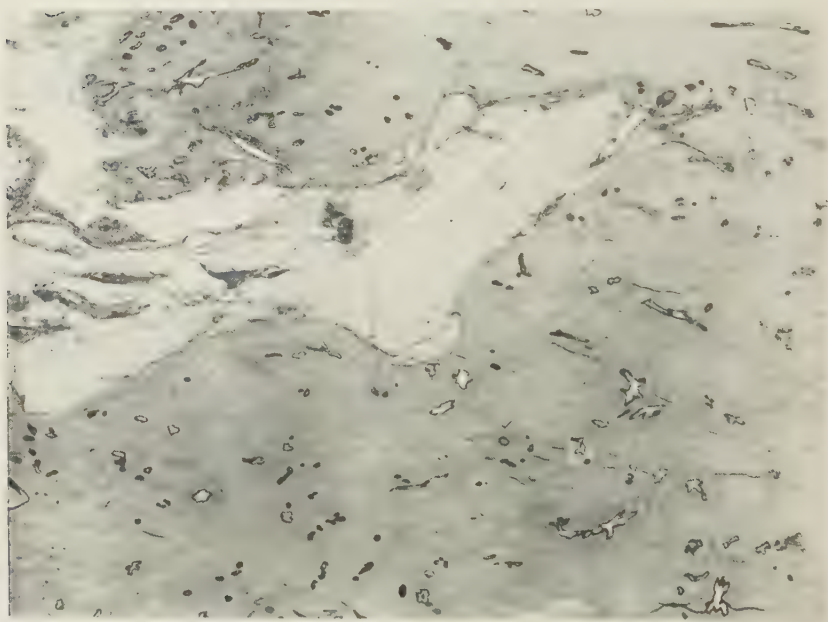
*Fig. 1*

Hyperplasie adénomateuse diffuse de la mamelle, forme totale, dite « hypertrophie essentielle de la jeune fille », unilatérale lors de l'ablation. (Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg, N° 4623. Jeune fille de 13 ans, algérienne). L'aspect est identique à celui de l'adénofibrome tubuleux, mais l'hyperplasie tubuleuse n'est pas limitée et encapsulée comme l'adénome. (G = 7/1)



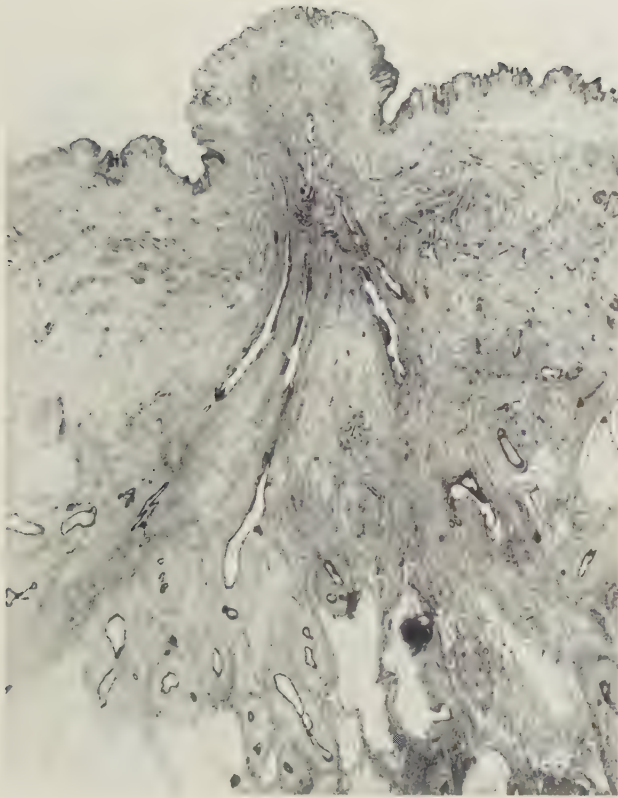
*Fig. 2*

Le même cas, photographié à un plus fort grossissement. (G = 72 1)



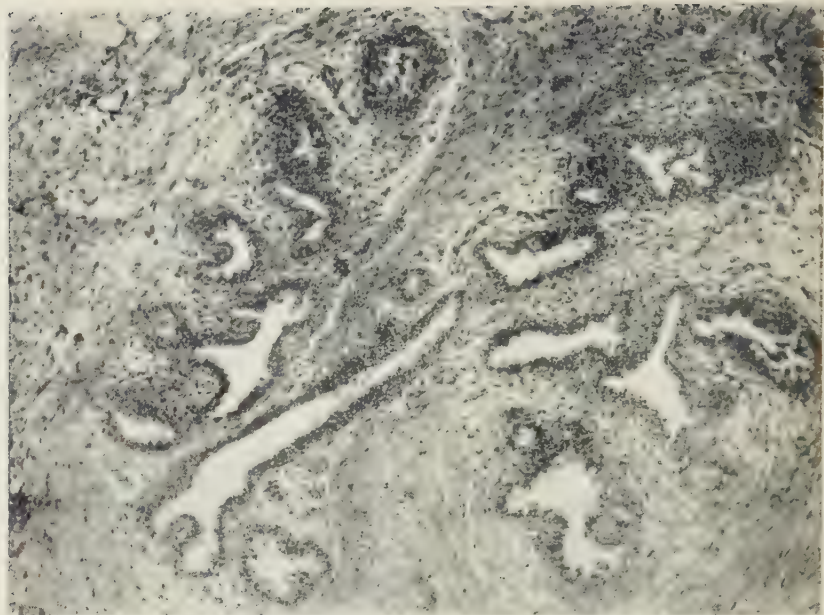
*Fig. 3*

Hyperplasie adénomateuse diffuse de la mamelle féminine, forme parcellaire. (Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg, N° 41956, femme, 25 ans). Comparer avec la microphot. 1. On voit très bien la limite tout à fait irrégulière et l'absence de tout encapsulement. (G = 7/1).



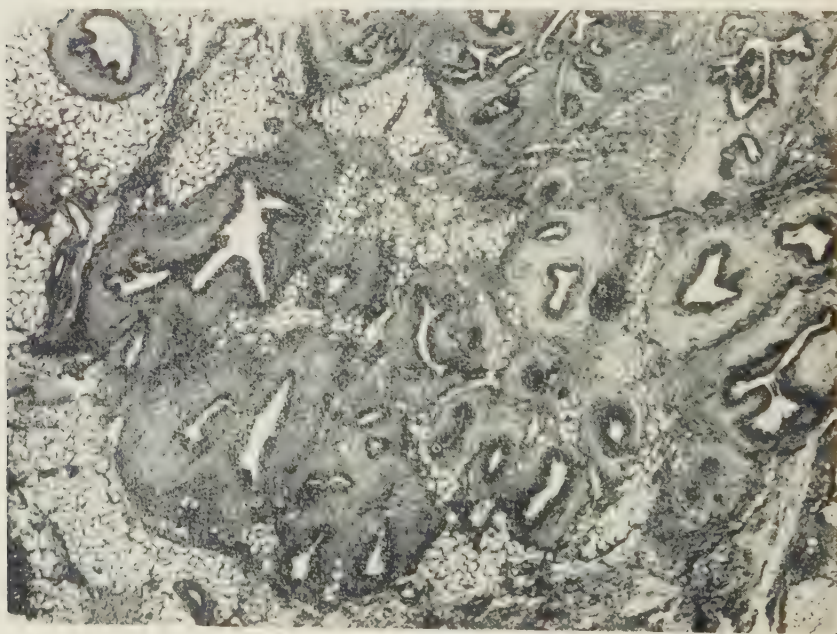
*Fig. 4*

Hyperplasie adénomateuse diffuse de la mamelle masculine, ou gynécomastie. (Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg. N° 386 24, homme, 68 ans). Ici encore, on voit très bien les limites très irrégulières de la lésion ; il n'y a aucune tendance à l'encapsulation. (G = 6,5/1).



*Fig. 5*

Un autre cas de gynécomastie (Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg, N° 449 18, homme, 24 ans), à un grossissement moyen, pour montrer la constitution de l'hyperplasie et surtout ses rapports avec le tissu cellulo-adipeux, dans ses régions excentriques. Il est manifeste que le tube épithélial et son manchon conjonctif constituent un système ordonné et inséparable qui pousse des prolongements non limités dans le tissu adipeux. (G = 22/1).



*Fig. 6*

Un détail du même cas, plus fortement grossi, pris au bord de la masse hyperplasique. Comparer à la microphot. 2. (G = 88/1).







